

PATOGENESIS DEMAM BERDARAH DENGUE

Sutaryo & Sunarto

Jurusan Ilmu Kedokteran Medik

Fakultas Kedokteran UGM/RSUP Dr. Sardjito
Yogyakarta

Many dengue haemorrhagic fever (DHF) pathomechanisms are still unknown. The pathogenesis of various DHF manifestations are believed to be immunologic processes. Studies have confirmed many hypotheses, but the complexity of the problems leave many areas uncovered. An understanding of plasma leakage, thrombocytopenia, serological and biochemical alterations have indeed proved useful for explaining many clinical manifestations and have been exploited for diagnostic and therapeutic purposes.

Key Words : immunologic reactions, plasma leakage, thrombocytopenia, serology

Pendahuluan

Manifestasi demam berdarah dengue (DBD) sangat bermacam-macam, misalnya: demam, perdarahan dari yang paling ringan sampai berat, mialgia atau artralgia, gejala gastrointestinal (mual, nyeri perut, muntah, konstipasi, hepatomegali dan asites), gejala saluran napas (distres pernapasan dan efusi pleura), dan kelainan neurologik (refleks abnormal, penurunan kesadaran dari ringan sampai koma, ensefalopati dan gejala kulit atau selaput lendir, yaitu ruam makulopapular dan enanema). Derajat sakitpun dapat ringan sampai berat. Dari gejala-gejala tersebut, yang dijadikan kriteria diagnosis adalah demam, perdarahan, hepatomegali, trombositopeni dan hemokonsentrasi (WHO, 1986). Ditetapkan pula derajat berat ringannya sakit, yaitu: Derajat I dan II apabila tidak ada syok, dan Derajat III serta IV apabila ada syok ringan maupun berat. Melihat manifestasi klinik DBD tersebut, mudah dimengerti bila pada DBD terdapat patofisiologi yang sangat bermacam-macam dan kompleks. Pemahaman patofisiologi sangat penting untuk menerangkan manifestasi klinik dan untuk menentukan kebijakan dalam penanganan.

Penelitian mengenai patogenesis DBD telah sering dilakukan dan banyak hal telah dibuktikan, namun demikian masih banyak yang belum terungkap. Hal ini menimbulkan ketidak-sepakatan pendapat di kalangan para ahli, bahkan ada pelbagai hipotesis yang masih sulit untuk dibuktikan. Patogenesis yang banyak diteliti adalah timbulnya kebocoran plasma dari pembuluh darah, patogenesis perdarahan, trombositopeni, syok dan perubahan serologik serta kimiawi darah.

Demam Berdarah Dengue vs Demam Dengue

Pada mulanya DBD dipandang sebagai manifestasi yang berbeda dari demam dengue, meskipun keduanya disebabkan oleh virus yang sama. Makin lama makin terungkap adanya pelbagai kesamaan sehingga beberapa kriteria DBD mengalami kritik maupun reevaluasi, misalnya tentang trombositopeni, interpretasi *hemagglutination inhibition test* (uji HI) dan gejala perdarahan. Hipotesis yang muncul untuk

menerangkan masalah-masalah tersebut adalah: (1) hipotesis infeksi sekunder yang berturutan; dan (2) teori virulensi virus.

Teori infeksi sekunder pertama kali dikemukakan oleh Sabin (1952) yang kemudian dikembangkan oleh Halstead *et al.* (1969), berdasarkan kenyataan bahwa manifestasi klinik dari infeksi kedua yang terjadi setelah beberapa waktu, berbeda dengan manifestasi pada infeksi primer. Teori infeksi sekunder menyatakan bahwa DBD akan manifest bila seseorang setelah terinfeksi virus dengue untuk pertama kali, kemudian mendapatkan infeksi kedua dengan virus dengue tipe lain dalam jarak waktu 6 bulan sampai 5 tahun. Di Bangkok, 90% dari pasien DBD anak telah memiliki antibodi terhadap dengue sebelumnya (Halstead, 1989). Di Thailand faktor risiko yang penting adalah infeksi berturutan virus Den-1 diikuti dengan Den-2 (Sangkawibha *et al.*, 1984).

Teori virulensi virus sebaliknya menyatakan bahwa yang menyebabkan hebatnya manifestasi sakit adalah virulensi virus. Teori ini didukung oleh kenyataan bahwa di Thailand dan di beberapa bagian dunia yang lain, anak dengan infeksi virus dengue yang telah menunjukkan antibodi sebelumnya, sebagian besar tidak memperlihatkan manifestasi DBD, dan adanya bayi dengan infeksi virus dengue yang dibuktikan dengan isolasi virus, menunjukkan perdarahan dan syok (Rosen, 1976). Pada tahun 1985 di kepulauan Niue, dilaporkan adanya wabah dengue tipe 3 oleh Tukuitonga & Maguire (1988) tanpa ditemukan kasus *dengue shock syndrome* (DBD /atau DSS), padahal sebagian besar populasi sudah menunjukkan antibodi terhadap virus dengue tipe 2.

Baik untuk teori infeksi sekunder maupun infeksi virulensi virus, para pakar mencari dukungan dari sejumlah reaksi imunologik untuk menjelaskan patogenesis berbagai manifestasi DBD.

Aspek Imunologik

Komponen humoral maupun selular memegang peranan terhadap timbulnya manifestasi DBD. Interaksi antara virus, antibodi dan komponen selular menimbulkan reaksi imunologik yang kompleks. Makrofag merupakan salah satu sel target infeksi virus dan dalam sel ini terjadi replikasi virus. Makin hebat replikasi virus makin berat manifestasi penyakit, yang diduga dipengaruhi oleh faktor genetik, yaitu cara membantu atau menghambat pertumbuhan virus dalam monosit (Halstead, 1989). Pendukung infeksi sekunder menyatakan bahwa pada infeksi sekunder antibodi yang telah ada dalam kadar subnetralisasi membentuk kompleks virus-antibodi. Kompleks imun itu akan melekat pada reseptor Fc dari fagosit mononuklear (khususnya makrofag). Reaksi tersebut mempermudah penetrasi virus ke dalam sel dan replikasinya (Morier *et al.*, 1987). Peningkatan replikasi virus yang terjadi karena pengaruh antibodi yang telah ada sebelumnya, disebut *antibody dependent enhancement* (ADE). Halstead (1989) mengemukakan bahwa bila tidak ada ADE mungkin kulit merupakan tempat utama replikasi virus, sedangkan bila terdapat ADE sel-sel yang terinfeksi tersebar di seluruh jaringan internal pada waktu mulai demam. Meskipun kenaikan suhu menghambat pelepasan virion dari fagosit, infeksi terus berlangsung. Mungkin sel-sel yang dikenali sebagai *non-self* akan secara imunologik diserang selama periode menghilangnya demam. Bila infeksi selular tersebar luas, pembebasan faktor flogistik akan terjadi

secara sistemik dan menyebabkan kenaikan permeabilitas dan perdarahan. Sedangkan pada infeksi yang melibatkan kulit, faktor flogistik hanya menyebabkan munculnya ruam sebagai manifestasi.

Selama masa viremi pada infeksi sekunder dengue, terjadi depresi karena pembentukan antibodi netralisasi yang awal dan cepat (Halstead *et al.*, 1980). Hal yang serupa juga ditemukan pada infeksi flavivirus yang lain (Fagmami *et al.*, 1988). Virus dengue cepat hilang dari darah dan jaringan (Bhamarapravati & Bukkhavesa, 1966). Pembentukan kompleks antigen-antibodi akan mengaktifkan komplemen dan seterusnya terbentuk C3a dan C5a. Kenaikan C3a mempunyai korelasi dengan derajat beratnya penyakit. Kadar C3a pada DBD Derajat IV berbeda secara bermakna dibanding DBD ringan (Malasit, 1987), dan mediator tadi akan menyebabkan bebasnya histamin. Adanya korelasi antara kompleks imun dalam darah dan histamin pada air kencing telah terbukti (Tuchinda *et al.*, 1977). C3a dan C5a menyebabkan kenaikan permeabilitas kapiler yang menyebabkan plasma mudah merembes keluar dari ruang intravaskular sehingga timbul hipovolemia, hemokonsentrasi, hipoproteinemia, efusi pleura atau asites dan syok (Suwanik *et al.*, 1967; WHO, 1986).

Trombosit dan endotel diduga juga mempunyai peran penting pada patogenesis DBD. Trombosit dapat dipandang sebagai sel sekretorik yang mempunyai granula-granula yang mengandung pelbagai mediator. Endotel mempunyai bermacam-macam reseptor (seperti reseptor untuk histamin dan *interleukin-1*), disamping dapat mengeluarkan bahan-bahan vasoaktif kuat seperti prostasiklin, *platelet activating factor* (PAF), *plasminogen factor* dan *interleukin-1* (Dale & Foreman, 1989). Gangguan pada endotel akan menimbulkan agregasi trombosit serta aktivasi koagulasi dan fibrinolisis (Robinovitch & Turner-Gunez, 1989). Selain itu juga timbul *disseminated intravascular coagulation* (DIC) dengan manifestasi perdarahan merembes yang bisa berat dan berbahaya serta sulit penanganannya. Pada kasus DHF dengan DIC tipe akut terjadi aktivasi koagulasi dan sistem fibrinolitik pada waktu yang bersamaan dengan munculnya trombositopeni (Funahara *et al.*, 1987a; Srichaikul, 1987). Kenaikan agregasi trombosit pada DBD telah dibuktikan oleh Petchlai & Soelim (1978). Trombosit yang teraktifkan dan mengalami agregasi akan membebaskan histamin dan *5-hydroxytryptamine* (5-HT) yang mungkin akan menyebabkan kenaikan permeabilitas vaskular (Foreman, 1989). Korelasi antara agregasi trombosit dan berat ringannya kenaikan permeabilitas pembuluh darah belum dapat dibuktikan karena kesulitan teknik dalam mengukur agregasi trombosit selama trombositopeni dan kesulitan mengukur derajat permeabilitas pembuluh darah kapiler.

Antibodi yang terbentuk pada DBD, seperti infeksi pada umumnya, mula-mula timbul IgM dan kemudian diikuti IgG. IgM muncul pada awal sakit yang dimulai pada hari keempat (Samsi *et al.*, 1989) dan dapat dibuktikan pada 77,5% dari 151 kasus DBD. Dengan cara spesifik, IgM dapat diukur secara kuantitatif (Gadkari & Shaik, 1984). IgM menurun sampai tidak dapat dideteksi setelah 30 sampai 60 hari (Innis *et al.*, 1989).

Infeksi sekunder tidak selalu menimbulkan manifestasi berat. DBD berat terjadi hanya pada 1% sampai 3% dari seluruh kasus. Salah satu faktor yang mempengaruhi beratnya sakit adalah IgM spesifik antidengue. IgM yang bersifat netralisasi dapat berikatan dan menetralkan infeksi sekunder sehingga mencegah timbulnya sakit berat. Bila IgM tidak cukup, maka akan terjadi peningkatan IgG yang akan mengakibatkan

dengue berat (Pang, 1987). Aspek-aspek imunologik ini, sampai sekarang belum dapat dimanfaatkan untuk memperbaiki penanganan, baik diagnostik maupun terapeutik, meskipun pemikiran kearah itu beralasan, seperti penggunaan kortikosteroid dan preparat yang mencegah kenaikan permeabilitas pembuluh darah.

Kelainan Hematologik

Kenaikan permeabilitas pembuluh yang selanjutnya menimbulkan kebocoran plasma, protein plasma, hemokonsentrasi, efusi pleura dan syok merupakan manifestasi DBD yang membedakannya dari demam dengue (WHO, 1986). Perubahan kapiler ditunjukkan dari histopatologi petekia dan ekimosis. Endotelium mengalami kerusakan dan pada tempat itu melekat trombosit. Dengan pemeriksaan mikroskop elektron ditemukan oleh Shappong *et al.* (1980) bahwa endotel membengkak dan terisi gelembung-gelembung yang mengandung ribose dan vakuole. Bhamarapravati *et al.* (1967) membuktikan adanya diapedesis eritrosit pada DBD. Hal ini dimanfaatkan untuk kepentingan diagnostik seperti timbulnya petekia, baik yang spontan maupun dengan tes provokasi (tes tourniquet). Jadi pada DBD memang terdapat vaskulopati yang memegang peran penting pada manifestasi DBD. Mekanisme yang terlibat dalam manifestasi kenaikan permeabilitas pembuluh darah masih belum jelas, sehingga penanganan terhadap manifestasi tersebut sulit dilakukan.

Trombositopeni pada DBD disebabkan oleh gangguan produksi maupun kenaikan destruksi di sirkulasi melalui kompleks imun, agregasi maupun DIC. Pada hari keempat demam sumsum tulang hiposelular dan jumlah megakariosit turun, sedangkan pada hari ketujuh dan kesembilan sumsum tulang menjadi hiperselular (Nelson & Bierman, 1964; Kho *et al.*, 1972). Trombopoiesis berlangsung di bawah kontrol trombopoietin yang diproduksi oleh hati dan ginjal (Foreman, 1989). Hati merupakan organ target infeksi virus dengue. Pada dengue yang lebih berat, gangguan hati menjadi lebih berat sehingga trombositopeni juga menjadi lebih berat. Masalah trombopoietin ini belum jelas pada DBD. Gangguan maturasi trombosit mungkin juga terdapat pada DBD (Srichaikul, 1989).

Telah disebutkan bahwa agregasi trombosit akan berakibat hancurnya trombosit dan timbul trombositopeni. Penempelan trombosit pada endotel yang rusak, kompleks imun dan munculnya antibodi spesifik antitrombosit merupakan faktor-faktor yang mengakibatkan trombositopeni (Suvatte, 1987; Funahara *et al.*, 1987b; Mitrakul, 1987; Srichaikul, 1989). Funahara *et al.* (1987b) menyatakan bahwa: (1) antigen virus dengue melekat pada trombosit tanpa *immune-mediated reaction*; (2) trombositopeni terjadi lebih mungkin karena pengikatan antibodi antidengue pada antigen virus dengue yang berkaitan dengan trombosit dibanding reaksi melalui kompleks antigen-antibodi; dan (3) modulasi sel endotel oleh infeksi virus dengue diduga merupakan salah satu penyebab trombositopeni. Gangguan trombopoiesis pada awal sakit berperan sebagai mekanisme trombositopeni, sedangkan kenaikan aktivitas megakariosit di sumsum tulang sesudahnya dan umur trombosit yang berkurang pada masa akut DBD merupakan bukti bahwa destruksi trombosit di perifer bertanggung jawab atas terjadinya trombositopeni dan destruksi trombosit di hati dan lien (Mitrakul, 1987). Kerusakan endotel pembuluh darah pada dengue menyebabkan agregasi trombosit

dan selanjutnya trombositopeni. Pada trombosit terjadi pula perubahan fungsi yang dapat ditunjukkan secara *in vitro*. Kho *et al.* (1972) melaporkan adanya trombosit besar-besar yang secara metabolik lebih aktif dan menunjukkan agregasi optimal. Selama fase akut DBD terjadi kenaikan *beta-tromboglobulin plasma* (BTG) dan faktor trombosit 4 (PF4) sejajar dengan hipoagregasi trombosit. Hipoagregasi ini menunjukkan fungsi trombosit yang tersisa (Srichaikul, 1989). Mengingat trombositopeni terjadi karena destruksi, maka transfusi tidak akan memperbaiki trombositopeni karena trombosit yang ditransfusikan segera akan dihancurkan juga (Silvergleid, 1982; Sugiarto & Samsi, 1990).

Isarangkura *et al.* (1987) melaporkan penurunan faktor koagulasi dalam berbagai tingkat, yaitu fibrinogen, kompleks protrombin, faktor VIII dan kenaikan FDP. Bersama-sama dengan trombositopeni kelainan-kelainan tadi merupakan bukti terjadinya DIC pada berbagai tingkat DBD. Penemuan trombus yang tersebar di otak, paru, kelenjar adrenal dan sumsum tulang pada autopsi, merupakan bukti nyata DIC pada DBD (Srichaikul, 1987). Gangguan pada hati mungkin juga berperan, mengingat kompleks protrombin, fibrinogen dan faktor VIII dibuat oleh hati. Penurunan faktor koagulasi akan menunjukkan pemanjangan *partial thromboplastin time* (PTT) dan *plasma protbrombin time* (PPT). Diagnosis DIC tidak sulit dibuktikan bila terdapat fasilitas pemeriksaan yang lengkap, khususnya pemeriksaan koagulasi dan bukti-bukti adanya fibrinolisis. Akan tetapi dari segi terapi tetap merupakan masalah, antara lain karena patogenesisnya yang rumit belum diketahui dengan jelas.

Serologi dan perubahan lain

Respons terhadap infeksi primer flavivirus adalah munculnya antibodi yang titernya meningkat secara perlahan-lahan dan relatif monospesifik. Pada infeksi ulang yang infeksi pertamanya disebabkan oleh virus dengue, tetapi dapat juga flavivirus lain seperti *Japanese encephalitis*, terjadi respons sekunder yang berlangsung lebih cepat, dan pada respons sekunder ini kenaikan titer antibodipun berlangsung cepat. Kenaikan titer antibodi pada reaksi primer dan sekunder dapat dibedakan dengan uji HI. Uji laboratorik ini berdasarkan atas kemampuan antibodi antidengue menghambat penggumpalan virus dengue dan eritrosit angsa. Tes ini sensitif dan mudah direproduksi (Innis *et al.*, 1989), meskipun dalam praktek banyak hambatan untuk dilaksanakan. Interpretasi tes tersebut dapat dilihat pada Tabel 1 (WHO, 1986).

Tabel 1. Interpretasi respons antibodi HI

Respons antibodi	Tenggang waktu S1-S2	Titer konvalesen (semua antigen dengue)	Interpretasi
> 4x kenaikan	> 7 hari	< 1:1280	infeksi pasti, primer
> 4x kenaikan	cuplikan acak	> 1:2560	infeksi pasti, sekunder
> 4x kenaikan	< 7 hari	< 1:1280	infeksi pasti, mungkin primer
Tidak ada perubahan	cuplikan acak	> 1:1280	mungkin sekunder diduga kuat infeksi, sekunder
Tidak ada perubahan	> 7 hari	< 1:1280	bukan dengue
Tidak ada perubahan	< 7 hari	< 1:1280	tidak dapat diinterpretasi
Hanya 1 cuplikan		< 1:1280	tidak dapat diinterpretasi

Catatan:

S1 = pengambilan serum pertama (masa akut)

S2 = pengambilan serum kedua

Cuplikan acak = jarak waktu S1-S2 kurang atau lebih dari 7 hari

Depresi komplemen terjadi terutama menyangkut C3, proaktivator C3, C4 dan C5. Terdapat hubungan antara penurunan komplemen dan beratnya sakit. Kepentingan sentral dari aktivasi komplemen dan konsumsi C3 telah ditunjukkan secara meyakinkan baik pada infeksi primer maupun sekunder (Malasit, 1987). Aktivasi komplemen memegang peranan penting terhadap timbulnya syok, tetapi pemeriksaan laboratorik komplemen (uji CF) kurang sensitif dibanding uji HI.

Pada DBD juga terjadi penurunan Na^+ , yang untuk kepentingan klinik penurunan Na^+ masih perlu diteliti lebih lanjut. Pada stadium kritis kadar Na^+ dalam air kencing kurang dari 10 mmol/l. Osmolaritas air kencing, azotemia dan kreatinin serum yang meninggi menunjukkan perfusi renal yang jelek. Analisis gas darah yang cenderung ke arah asidosis dan asam laktat yang meningkat menunjukkan asidosis metabolik yang disebabkan oleh metabolisme anaerob, di samping perfusi renal yang jelek (Yip, 1980). Hipoproteinemi disebabkan oleh kenaikan permeabilitas pembuluh darah (Pongpanich & Kumponant, 1973). Serum protein total kurang dari 5,5% sangat umum dijumpai pada kasus syok (78,5%) dan jarang pada kasus non-syok (31,0%) (Cohen & Halstead, 1966). Manifestasi tersebut jelas mempunyai arti penting untuk pemantauan dan tindakan.

Kesimpulan

Patogenesis DBD masih belum banyak dimengerti. Patogenesis pelbagai manifestasi DBD pada umumnya berpangkal pada proses imunologik. Meskipun banyak penelitian telah membuktikan pelbagai hipotesis, namun masih banyak yang belum ter-

ungkap karena kompleksnya permasalahan. Betapapun, beberapa patogenesis seperti kebocoran plasma, trombositopeni serta perubahan serologik dan kimiawi dapat menerangkan pelbagai manifestasi klinik yang dapat digunakan untuk kepentingan diagnostik maupun terapeutik. Hal-hal tersebut telah dimanfaatkan sebagai dasar untuk penanganan intensif dan penurunan mortalitas.

Kepustakaan

- Bhamarapravati, N., & Bukkhavesa, S. 1966 Pathology of skin rash in DHF. *Annual Report of SEATO Medical Research Laboratory*.
- Bhamarapravati, N., Tuchida, P., & Boonpuang, V. 1967 Pathology of Thailand haemorrhagic fever: a study of 100 autopsy cases. *Ann. Trop. Med. Parasit* 61: 500-510.
- Cohen, S.N., & Halstead, S.B. 1966 Shock associated with dengue infection. 1. Clinical and physiologic manifestation of dengue hemorrhagic fever in Thailand, 1964. *J. Pediatr.* 68: 448-456.
- Dale, M.M., & Foreman, J.C. 1989 Introduction to immunology and pathology of host defence mechanism. In M.M. Dale & C.J. Foreman (eds.): *Textbook of Immunopharmacology* (2nd ed.), pp. 1-16. Blackwell Scientific Publications, Oxford, London.
- Fagnami, A., Halstead, S.B., Marchette, N., & Larsen, K. 1988 Heterologous flavivirus infection-enhancing antibodies in sera of Nigerians. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 38:205-207.
- Foreman, J.C. 1989 The Platelet. In M.M. Dale & J.C. Foreman (eds.): *Textbook of Immunopharmacology*. pp. 56-67. Blackwell Scientific Publication, Oxford, London.
- Funahara, Y., Sumarmo, Shirahata, A., & Setiabudhydharna, R. 1987a DHF characterized by acute DIC with increased vascular permeability. *SEAMEO-TROPMED* 18:346-350.
- Funahara, Y., Ogawa, K., Fujita, N., & Okuno, Y. 1987b Three possible triggers to induce thrombocytopenia in dengue virus infection. *SEAMEO-TROPMED* 18:351-355.
- Gadkari, D.A., & Shaik, B.H. 1984 IgM antibody capture ELISA in the diagnosis of Japanese encephalitis, West Nile and dengue virus infections. *Indian J. Med. Res.* 80: 613-619.
- Halstead, S.B., Scanlon, J.E., Umpaivit, P., & Udomsakdi, S. 1969 Dengue and chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962- 1964. IV. Epidemiologic studies in The Bangkok Metropolitan Area. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 18: 997.
- Halstead, S.B., Porterfield, J.S., & O'rouke, E.J. 1980 Enhancement of dengue virus infection in monocytes by flavivirus antisera. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 29: 638-642.
- Halstead, S.B. 1989 Antibody, macrophages, dengue virus infection, shock and haemorrhage: a pathogenetic cascade. *Rev. Infect. Dis.* 11:83-89.
- Innis, B.L., Nisalak, A., Nimmanitya, S., Kusalerdchariya, S., Chongwasdi, V., Suntayakorn, S., Puttisri, P., & Hoke, C.H. 1989 An enzyme-linked immunosorbent assay to characterize dengue and Japanese encephalitis co-circulate. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 40: 418-427.
- Isarangkura, P.B., Pongpanich, B., Pintadit, P., Phanichyakarn, P., & Valyasevi, A. 1987 Hemostatic derangement in dengue hemorrhagic fever. *SEAMEO-TROPMED* 18: 331-339.
- Kho, L.K., Hansa Wulur., & Hinawan, T. 1972 Blood and bone marrow change in dengue haemorrhagic fever. *Pediat. Indon.* 12:31.
- Malasit, P. 1987 Complement and dengue haemorrhagic fever/shock syndrome. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* 3: 316- 320.
- Mitrakul, C. 1987 Bleeding problems in dengue haemorrhagic fever: platelets and coagulation changes. *SEAMEO-TROPMED* 18: 407-412.
- Morier, L., Kouri, G., Guzman, G., & Soler, M. 1987 Antibody dependent enhancement of dengue 2 virus in people of white descent in Cuba. *Lancet* 1: 1028-1029.
- Nelson, E.R., & Bierman, H.R. 1964 Dengue fever: a thrombocytopenia disease. *J. Am. Med. Ass.* 190: 99-103.
- Pang, T. 1987 Pathogenesis of dengue haemorrhagic fever: towards a more balanced view. *SEAMEO-TROPMED* 18: 321-325.

- Petchlai, B., & Soelim, P. 1978 Circulating immune complexes in dengue haemorrhagic fever. *Lancet* 11: 638-639.
- Pongpanich, B., & Kumponant, S. 1973 Studies of dengue haemorrhagic fever. *J. Paediatr.* 83: 1073.
- Robinovitch, M., & Turner-Gunez, S.O. 1989 Platelet endothelial factors. *Adv. Paediatr.* 36: 91-116.
- Rosen, L. 1976 Shock syndrome in primary dengue infection in the Pacific Area. *Proc. Conference on Dengue Haemorrhagic Fever Current Knowledge. IMM/DHF/76*, Bangkok.
- Sabin, A.B. 1952 Research on dengue during world war II. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 30: 30-50.
- Samsi, T.K., Wulur, H., Sugiarto, D., & Bartz, C.R. 1989 Some clinical and epidemic aspects of virologically confirmed dengue haemorrhagic fever. *19th International Congress of Paediatrics*, Paris-France.
- Sanghawibha, N., Rojanosuphot, S., & Ahandrik, S. 1984 Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective study in Rayong, Thailand. I. The 1980 Outbreak. *Am. J. Epidemiol.* 120: 653-666.
- Shapping, S., Riengrojpitak, S., Bhamarapavati, N., & Chirachariyavej, T. 1980 Electron microscopic study of the vascular endothelial cell in dengue haemorrhagic fever. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* 11: 194-204.
- Silvergleid 1982 Platelet therapy. In C. Smit Sibinga, P.C., & J.J. Loghem (eds.): *Bloodtransfusion and Problem of Bleeding* (1st ed.). Martinus Nijhoff Publ., The Hague.
- Srichaikul, T. 1987 Disseminated intravascular coagulation in dengue haemorrhagic fever. *SEAMEO-TROPED* 18: 303-311.
- Srichaikul, T. 1989 Pathogenesis of bleeding in DHF: role of platelet and coagulation abnormalities. *J. Med. Assoc. Thai.* 72: 239-242.
- Sugiarto, D., & Samsi, T.K. 1990 Evaluasi pemberian konsentrat trombosit pada penderita demam berdarah dengue berat (abstrak). *KONIKA VIII*, Ujung Pandang.
- Suvatte, V. 1987 Immunological aspects of dengue haemorrhagic fever. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* 3: 312-315.
- Suwanik, R., Tuchinda, P., & Tuchinda, S. 1967 Plasma volume and other third space studies in Thai haemorrhagic fever. *J. Med. Ass. Thai.* 50: 48-56.
- Tuchinda, M., Dhorrani, B., & Tuchinda, P. 1977 Histamine content in 24 hour urine in patients with dengue haemorrhagic fever. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* 8: 80-85.
- Tukuitonga, C.F., & Maguire 1988 An epidemic of type 3 dengue on Niue Island. *New Zealand Med. J.* 101: 500-502.
- WHO 1986 *Dengue Haemorrhagic Fever: Diagnosis, Treatment and Control*. WHO, Geneva.
- Yip, C.L. 1980 Dengue haemorrhagic fever: current approaches to management. *Medical Progress* 7(10): 13-22.